

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



537313

(43) 国際公開日  
2004 年 6 月 17 日 (17.06.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/050091 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/437, A61P  
25/14, 25/16, 25/28, 43/00, C07D 471/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/015315

(22) 国際出願日: 2003 年 12 月 1 日 (01.12.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-350804 2002 年 12 月 3 日 (03.12.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8311 東京都千代田区神田駿河台 2 丁目 5 番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 永澤 道明 (NAGASAWA, Michiaki) [JP/JP]; 〒329-0207 栃木県小山市美しが丘 3-10-4 Tochigi (JP). マッケンジー サイモン・ジョン (MACKENZIE, Simon John) [GB/GB]; GB-G20 OXA ストラスクライド グラスゴー ウェスト・オブ・スコットランド・サイエンス・パーク、ケルヴィン・キャンパス ナンバー 1、スコティッシュ・バイオメディカル Strathclyde (GB).

(74) 代理人: 岸田 正行, 外(KISHIDA, Masayuki et al.); 〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2 丁目 6 番 2 号 丸の内八重洲ビル 424 号 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

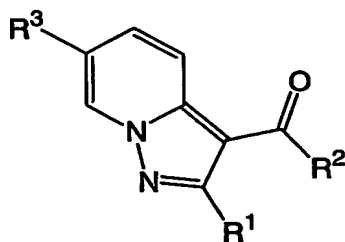
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PHOSPHODIESTERASE 10A INHIBITORS

(54) 発明の名称: ホスホジエステラーゼ 10A 阻害剤



(1)

(57) Abstract: It is intended to provide PDE10A inhibitors which are useful in preventing or treating Parkinson's disease, Huntington's disease, Alzheimer's disease or integration dysfunction syndrome. A phosphodiesterase 10A inhibitor characterized by containing, as the active ingredient, a pyrazolo[1,5-a]pyridine derivative represented by the following general formula (1) is useful in preventing or treating Parkinson's disease, Huntington's disease, Alzheimer's disease or integration dysfunction syndrome: (1) wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> independently represent each hydrogen or C<sub>1-4</sub> lower alkyl; and R<sup>3</sup> represents hydrogen, C<sub>1-4</sub> lower alkyl or C<sub>1-3</sub> lower

alkoxy.

[続葉有]

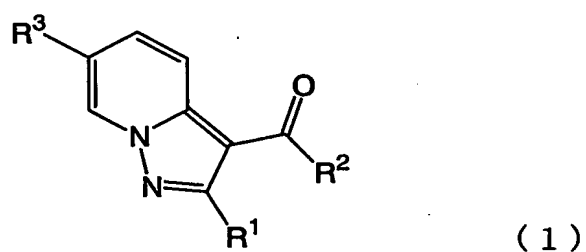
WO 2004/050091 A1



## (57) 要約:

パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病又は統合失調症の予防や治療に有用である PDE10A 阻害剤を提供する。

一般式 (1)



[式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、各々独立して水素原子又は炭素数 1~4 の低級アルキル基、 $R^3$  は水素原子、炭素数 1~4 の低級アルキル基又は炭素数 1~3 の低級アルコキシ基を表す。] で示されるピラゾロ [1,5-a] ピリジン誘導体を有効成分として含有することを特徴とするホスホジエステラーゼ 10A 阻害剤は、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病又は統合失調症の予防や治療に有用である。

## 明細書

## ホスホジエステラーゼ 10A 阻害剤

## 技術分野

本発明は、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体を有効成分とするホスホジエステラーゼ 10A 阻害剤並びに、該ホスホジエステラーゼ 10A 阻害剤を有効成分とするパーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病及び統合失調症の治療薬に関するものである。

## 背景技術

[特許文献 1] 特開 2001-161379 公報

[特許文献 2] 特開 2000-224992 公報

[特許文献 3] WO 01/24781 パンフレット

[特許文献 4] 特開昭 52-134870 号公報

[特許文献 5] 特開平 2-131424 号公報

[非特許文献 1] Fujishige et al., J. Biol. Chem., 274:18438-45, 1999.

[非特許文献 2] Scott et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96:7071-6. 1999 ; Fujishige et al., Eur. J. Biochem., 266:1118-27, 1999.

[非特許文献 3] Fujimoto et al., J. Neuroimmunol., 95:35-42, 1999.

[非特許文献 4] Souness et al., Brit. J. Pharmacol., 11:1081-8, 1994 ; Murashima et al., Jpn. Pharmacol. Ther., 26:41-5, 1998 ; Kishi et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 36:65-70, 2000.

ホスホジエステラーゼ（以下、PDE（phosphodiesterase）と略称することがある）は、細胞内の様々な反応に重要な役割を果たす cyclic AMP（cAMP）及び cyclic GMP（cGMP）を分解する酵素である。cAMP および cGMP は細胞外からの種々の刺激により、adenylyl cyclase と guanylyl cyclase により ATP および GTP から生成され、PDE により 5' -AMP と 5' -GMP に分解される。現在までに、PDE は 1～11 までのタイプが見つかり、タイプ毎に cAMP を特異的に分解するか、c GMP を特異的に分解するか或いは両方を分解するかが決まっている。各 PDE のタイプの組織分布には差がみられ、臓器の種類により、異なるタイプの PDE により細胞反応がコントロールされていると考えられている。

PDE 阻害剤はこれまでに数多くのものが開発されてきているが、主として PDE3（心不全治療薬）、PDE4（喘息・COPD 治療薬など）及び PDE5（男性性機能障害治療薬）に関するものが応用されている。

1999 年にヒト、マウス、ラットで新しい PDE として PDE10A の存在がそれぞれ報告された。PDE10 は細胞内の cAMP 及び cGMP の濃度の調節に関わり、ヒトでは脳、精巣、甲状腺などに主として存在する。脳では特に線状体を構成している被殻や尾状核に発現する（〔非特許文献 1〕）。PDE10A はマウス及びラットでも脳、精巣に高発現している（〔非特許文献 2〕）。

PDE10A のヒト遺伝子を単離し、PDE10A の各種 PDE 阻害剤の感受性特性を評価した結果、ジピリダモール（dipyridamole）が PDE10A を阻害したとの開示（〔特許文献 1〕〔特許文献 2〕）があるが、疾患への応用については具体的な開示はない。

しかし、PDE10A モジュレーター（modulator）として、ミノサイクリン（minocycline）をハンチントン病患者に試用して有効であったという

1 例報告がある（〔特許文献 3〕）のみである。

一方、下記一般式（1）で示されるピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体は公知（〔特許文献 4〕）である。中でも 3-イソブチリル-2-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジンは一般名イブジラスト（Ibudilast）として知られ、イブジラストは脳循環改善剤、気管支喘息治療剤及びアレルギー性結膜炎治療剤として広く用いられている。イブジラストの作用としては、プロスタサイクリン（PGI<sub>2</sub>）の脳血管平滑筋弛緩作用増強作用、血小板凝集抑制作用の増強、気道収縮抑制作用、ロイコトリエン遊離抑制作用、PDE 阻害作用のほか、記憶障害改善作用（〔特許文献 5〕）や多発性硬化症に対する作用（〔非特許文献 3〕）を有することも知られている。

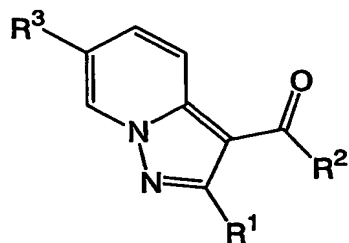
これまでに見出されている種々の作用効果のうち、イブジラストの PDE 阻害作用とは PDE3、4 及び 5 に関するもの（〔非特許文献 4〕）であり、イブジラストが PDE10 を阻害することは全く知られていなかった。

## 発明の開示

本発明の課題は、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病又は統合失調症の予防や治療に有用性が期待される PDE10A 阻害剤を見出すことにある。

本発明者らは、パーキンソン病・ハンチントン病・アルツハイマー病・統合失調症などに効果があると期待される化合物を見出すべく、研究を重ねた結果、ピラゾロピリジン骨格を有する一連の化合物の中に PDE10A 阻害作用を有する化合物を見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、一般式（1）



(1)

[式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、各々独立して水素原子又は炭素数 1~4 の低級アルキル基、 $R^3$  は水素原子、炭素数 1~4 の低級アルキル基又は炭素数 1~3 の低級アルコキシ基を表す。] で示されるピラゾロ [1,5-a] ピリジン誘導体を有効成分とすることを特徴とするホスホジエステラーゼ 10A 阻害剤、並びに上記ホスホジエステラーゼ 10A 阻害剤を有効成分とするパーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病及び統合失調症の治療薬に関するものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明を詳細に説明する。

前記一般式 (1) で示されるピラゾロ [1,5-a] ピリジン誘導体は公知である。中でも一般名イブジラスト (Ibudilast、3-イソブチリル-2-イソプロピルピラゾロ [1,5-a] ピリジン) は脳循環改善剤、気管支喘息治療剤及びアレルギー性結膜炎治療剤として広く用いられている。

前記一般式 (1) における炭素数 1~4 の低級アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、ter-ブチルであり、好ましくはイソプロピルである。炭素数 1~3 の低級アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシである。

前記一般式 (1) で表される本発明化合物は、cAMP や cGMP を基質として PDE 阻害作用を測定した結果、PDE10A に対し最も強い阻害活性を示した。

パーキンソン病は線状体へのドーパミン供給が減少することが原因で起こることが知られる。ドーパミンは線状体（被殻、尾状核）に存在するドーパミン・レセプターD1 及び D2 を介して、線状体の cAMP 濃度の調節を行っていると考えられている。従って、これらの部位に特異的に存在する PDE10A の阻害剤は新規なパーキンソン病治療薬として期待できる。

また、ハンチントン病は線状体が変性・萎縮する疾患で、遺伝子内に CAG リピートの異常伸張が見られ、細胞の生存維持に必須と考えられる CREB 依存性転写反応が阻害されることによる機序が考えられている。したがって、線状体での cAMP 濃度を上昇させる PDE10A 阻害剤は新規なハンチントン病治療薬として期待できる。

アルツハイマー病は神経細胞へのベータアミロイドの沈着、神経原線維変化、神経細胞消失、アセチルコリンなどの神経伝達物質の異常減少が見られ、高度な痴呆に陥る脳の変性疾患である。cGMP は脳内でのグルタミン酸、アセチルコリン等の神経伝達物質放出促進、神経突起伸展促進、神経細胞の生存維持促進、ベータアミロイドによる神経細胞死を抑制することが知られており、脳内での cGMP 上昇はアルツハイマー病などの脳の変性進行を改善する可能性がある。よって脳内で cGMP 濃度を上昇させる可能性のある PDE10A 阻害剤は新規なアルツハイマー病の治療薬として期待できる。

統合失調症を引き起こす原因は主に神経伝達物質であるグルタミン酸、セロトニン、ドーパミンを介する指令のバランスが崩れることによると考えられている。特に線状体でのドーパミンの過剰放出は統合失調症の病因として最も有力な仮説である。cGMP は線状体でのグルタミン酸の放出を促進するセカンドメッセンジャーとして知られており、cGMP 上昇は線状体での神経伝達物質を介する指令のバランスを調節する可能性があ

る。よって線状体での cGMP 濃度を上昇させる可能性のある PDE10A 阻害剤は新規な統合失調症の治療薬として期待できる。

以上のことから、前記一般式 (1) で示されるピラゾロ [1,5-a] ピリジン誘導体は、優れた PDE10A 阻害作用を示すことから、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病又は統合失調症の予防、治療に有効である。

## 実施例

次に本発明を実施例により具体的に説明するが、これらの例によって本発明が限定されるものではない。

### <実施例> イブジラストの PDE 阻害作用

#### 1) 実験方法

各全長 PDE、すなわち PDE1A3, PDE2A3, PDE3A, PDE3B, PDE4A4, PDE4B2, PDE4C2, PDE4D3, PDE5A1, PDE5A2, PDE5A3, PDE7A2, PDE8A1, PDE9A2, PDE10A1, PDE11A1 の cDNA はヒト由来の RNA よりそれぞれ RT-PCR を行い単離した。各単離した cDNA 断片を Gateway system (Invitrogen 社製) 及び Bac-to-Bac (登録商標) Baculovirus Expression system (Invitrogen 社製) で昆虫細胞 Sf9 に導入し、目的の各 PDE タンパクを発現させた。これら組み換え PDE1A3, PDE2A3, PDE3A, PDE4A4, PDE4B2, PDE4C2, PDE4D3, PDE5A1, PDE5A2, PDE5A3, PDE7A2, PDE8A1, PDE9A2, PDE10A1, PDE11A1 はこれら PDE タンパクを高発現した Sf9 細胞の培養上清もしくは細胞抽出液からそれぞれイオン交換クロマトグラフィーで精製した。組み換え PDE3B は PDE3B タンパクを高発現した Sf9 細胞を RIPA buffer [150 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl (pH8.3), 0.1% protease inhibitor cocktail (製品番号: P8849, Sigma 社製)] で懸濁し、



その全懸濁液を以下に示す実験に用いた。

イブジラストは 4 mM 溶液を段階的に 15% DMSO 溶液で 4 倍希釈し、15 nM から 4 mM までの濃度のイブジラスト溶液を用意した（実験でのイブジラストの最終濃度は 1.5 nM から 400  $\mu$ M）。これらイブジラスト溶液 10  $\mu$ l を表 1 に示した濃度に緩衝液 [40 mM Tris-HCl (pH7.4), 10 mM  $\text{MgCl}_2$ ] で希釈した [ $^3\text{H}$ ] cAMP もしくは [ $^3\text{H}$ ] c GMP 50  $\mu$ l 及び表 1 に示した unit 量の各ヒト由来組み換え PDE タンパク 40  $\mu$ l を 96 穴プレートに添加し、30℃で 20 分間反応した。その後 65℃で 2 分間反応させた後、1 mg/ml 5' nucleotidase (Crotalus atrox venom, Sigma 社製) 25  $\mu$ l を添加し、30℃で 10 分間反応した。反応終了後、Dowex 溶液 [300 mg/ml Dowex 1x8-400 (Sigma Aldrich 社製), 33% Ethanol] 200  $\mu$ l を添加し、4℃で 20 分間振動混合した後 MicroScint 20 (Packard 社製) 200  $\mu$ l を添加し、シンチレーションカウンター (Topcount, Packard 社製) を用いて測定した。IC50 値の算出は GraphPad Prism v3.03 (GraphPad Software 社製) を用いて行った。その結果を表 2 に示す。

表 1

酵素名(酵素量)	基質	基質濃度
PDE 1A3 ( $2 \times 10^{-6}$ units*)	cAMP	$2 \mu\text{M}$
PDE 1A3 ( $2 \times 10^{-6}$ units)	cGMP	$2 \mu\text{M}$
PDE 2A3 ( $2 \times 10^{-6}$ units)	cAMP	$2 \mu\text{M}$
PDE 3 (A11) ( $2 \times 10^{-6}$ units)	cAMP	$2 \mu\text{M}$
PDE 4 (A11) ( $2 \times 10^{-6}$ units)	cAMP	$2 \mu\text{M}$
PDE 5 (A11) ( $2 \times 10^{-6}$ units)	cGMP	$2 \mu\text{M}$
PDE 7A2 ( $2 \times 10^{-7}$ units)	cAMP	$0.2 \mu\text{M}$
PDE 8A1 ( $2 \times 10^{-7}$ units)	cAMP	$0.2 \mu\text{M}$
PDE 9A2 ( $2 \times 10^{-7}$ units)	cGMP	$0.2 \mu\text{M}$
PDE 10A1 ( $2 \times 10^{-7}$ units)	cAMP	$0.2 \mu\text{M}$
PDE 10A1 ( $2 \times 10^{-6}$ units)	cGMP	$2 \mu\text{M}$
PDE 11A1 ( $2 \times 10^{-6}$ units)	cAMP	$2 \mu\text{M}$
PDE 11A1 ( $2 \times 10^{-7}$ units)	cGMP	$0.2 \mu\text{M}$

\*:1 unit は pH7.5, 30℃ の条件下で  $1 \mu\text{M}$  の cAMP もしくは cGMP を 1 分で水解する PDE の量を示す。

## 2) 結果

表 2 に示すように、組み換えヒト PDE を用いた in vitro の実験でイブジラストは PDE10A1 に対して特に強い阻害作用を示すことが明らかとなった。

表 2

PDE	基質	IC50 ( $\mu\text{M}$ )	PDE	基質	IC50 ( $\mu\text{M}$ )
PDE 1A3	cAMP	40	PDE 5A1	cGMP	>400
PDE 1A3	cGMP	121	PDE 5A2	cGMP	88
PDE 2A3	cAMP	78	PDE 5A3	cGMP	127
PDE 3A	cAMP	124	PDE 7A2	cAMP	115
PDE 3B	cAMP	266	PDE 8A1	cAMP	49
PDE 4A4	cAMP	6	PDE 9A2	cGMP	>400
PDE 4B2	cAMP	6	PDE 10A1	cAMP	3
PDE 4C2	cAMP	11	PDE 10A1	cGMP	1
PDE 4D3	cAMP	6	PDE 11A1	cAMP	17
			PDE 11A1	cGMP	36

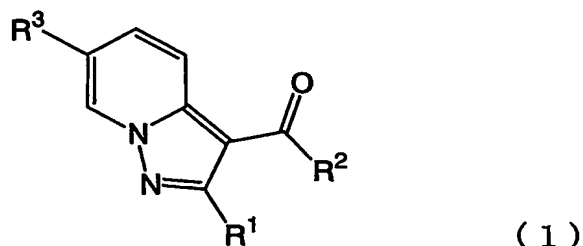
### 産業上の利用可能性

上述の結果、前記一般式（１）で表されるピラゾロ〔１，５-*a*〕ピリジン誘導体が PDE10A を強く阻害することが明らかとなり、前記一般式（１）で表されるピラゾロ〔１，５-*a*〕ピリジン誘導体はホスホジエステラーゼ 10A 阻害剤として有用である。。

本発明のホスホジエステラーゼ 10A 阻害剤はパーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病及び統合失調症の予防、治療に有用である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (1)



〔式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、各々独立して水素原子又は炭素数 1~4 の低級アルキル基、 $R^3$  は水素原子、炭素数 1~4 の低級アルキル基又は炭素数 1~3 の低級アルコキシ基を表す。〕で示されるピラゾロ [1,5-a] ピリジン誘導体を有効成分として含有することを特徴とするホスホジエステラーゼ 10A 阻害剤。

2. 前記一般式 (1) で示される化合物が 3-イソブチリル-2-イソプロピルピラゾロ [1,5-a] ピリジンである請求項 1 に記載のホスホジエステラーゼ 10A 阻害剤。

3. 請求項 1 又は 2 に記載のホスホジエステラーゼ 10A 阻害剤を有効成分とすることを特徴とするパーキンソン病の治療又は予防薬。

4. 請求項 1 又は 2 に記載のホスホジエステラーゼ 10A 阻害剤を有効成分とすることを特徴とするハンチントン舞踏病の治療又は予防薬。

5. 請求項 1 又は 2 に記載のホスホジエステラーゼ 10A 阻害剤を有効成分とすることを特徴とするアルツハイマー病の治療又は予防薬。

6. 請求項 1 又は 2 に記載のホスホジエステラーゼ 10A 阻害剤を有効成分とすることを特徴とする統合失調症の治療又は予防薬。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/15315

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> A61K31/437, A61P25/14, 25/16, 25/28, 43/00, C07D471/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> A61K31/437, A61P25/14, 25/16, 25/28, 43/00, C07D471/04		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN/CAS, JOIS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-302190 A (Michihiro FUJIWARA et al.), 02 November, 1999 (02.11.99), Par. No. [0002] (Family: none)	5
X	WO 01/40226 A1 (Toray Industries, Inc.), 07 June, 2001 (07.06.01), Page 61, line 16 to page 62, line 5 & CA 2392993 A EP 1234828 A	5
X	Hirotooshi KASAHARA et al., "Nojunkan-Taisha Kaizenyaku to Sono Tukaikata", Kurinika, 17(5), pp.256-62, (1990)	5
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 February, 2004 (02.02.04)		Date of mailing of the international search report 17 February, 2004 (17.02.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15315

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/024781 A2 (NOVANEURON INC.), 12 April, 2001 (12.04.01), & EP 1223937 A & JP 2003-510349 A	1-6
A	JP 2000-224992 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 15 August, 2000 (15.08.00), (Family: none)	1-6
A	KISHI, Y. et al., "Ibutilast Modulates Platelet- Endothelium Interaction Mainly Through Cyclic GMP -Dependent Mechanism", Journal of Cardiovascular Pharmacology, 36(1), pages 65 to 70, (2000)	1-6
A	Masayuki MURASHIMA et al., "Ibutilast(KC-404) no Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Kassei Yokusei Sayo", Basic Pharmacology & Therapeutics, 26(1), pages 41 to 45, (1998)	1-6
A	SOUNESS, J.E. "Possible role of cyclic AMP phos- phodiesterases in the actions of ibutilast on eosinophil thromboxane generation and airways smooth muscle tone", British Journal of Pharma- cology, 111(4), pp.1081-8, (1994)	1-6
A	WO 00/09127 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 February, 2000 (24.02.00), & CA 2339934 A & AU 8562198 A & EP 1106178 A	1-6

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/437, A61P25/14, 25/16, 25/28, 43/00,  
C07D471/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/437, A61P25/14, 25/16, 25/28, 43/00,  
C07D471/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

STN/CAS  
JOIS

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 11-302190 A (藤原道弘, 他) 1999.11.02 段落番号【0002】 (ファミリーなし)	5
X	WO 01/40226 A1 (東レ株式会社) 2001.06.07 第61頁第16行~第62頁第5行 & CA 2392993 A & EP 1234828 A	5
X	笠原洋勇, 他, 『脳循環・代謝改善薬とその使い方』 クリニカ 17(5) pp256-62 (1990)	5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.02.2004

国際調査報告の発送日

17.2.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

印

4C

8519

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/024781 A2 (NOVANEURON INC.) 2001.04.12 & EP 1223937 A & JP 2003-510349 A	1-6
A	JP 2000-224992 A (田辺製薬株式会社) 2000.08.15 (ファミリーなし)	1-6
A	KISHI, Y., 他, "Ibutilast Modulates Platelet-Endothelium Interaction Mainly Through Cyclic GMP-Dependent Mechanism", Journal of Cardiovascular Pharmacology 36(1) pp65-70 (2000)	1-6
A	村嶋正幸, 他, 『Ibutilast (KC-404) のサイクリックヌクレオチドホ スホジエステラーゼ活性抑制作用』 薬理と治療 26(1) pp41-45 (1998)	1-6
A	SOUNESS, J. E., "Possible role of cyclic AMP phosphodiesterases in the actions of ibutilast on eosinophil thromboxane generation and airways smooth muscle tone", British Journal of Pharmacology 111(4) pp1081-8 (1994)	1-6
A	WO 00/09127 A1 (杏林製薬株式会社) 2000.02.24 & CA 2339934 A & AU 8562198 A & EP 1106178 A	1-6